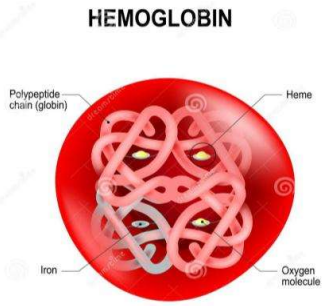
Anémie hémolytique constitutionnelles

I. Anomalies de structure de la globine
   - Quantitative: syndrome thalassémique
   - Qualitative: syndrome drépanocytaire

II. Anomalie de la membrane du GR (Sphérocytose)

III. Anomalie enzymatique du GR (déficit en G6PD)

Anémie hémolytique liée à une anomalie de l'hémoglobine



Hémoglobine:

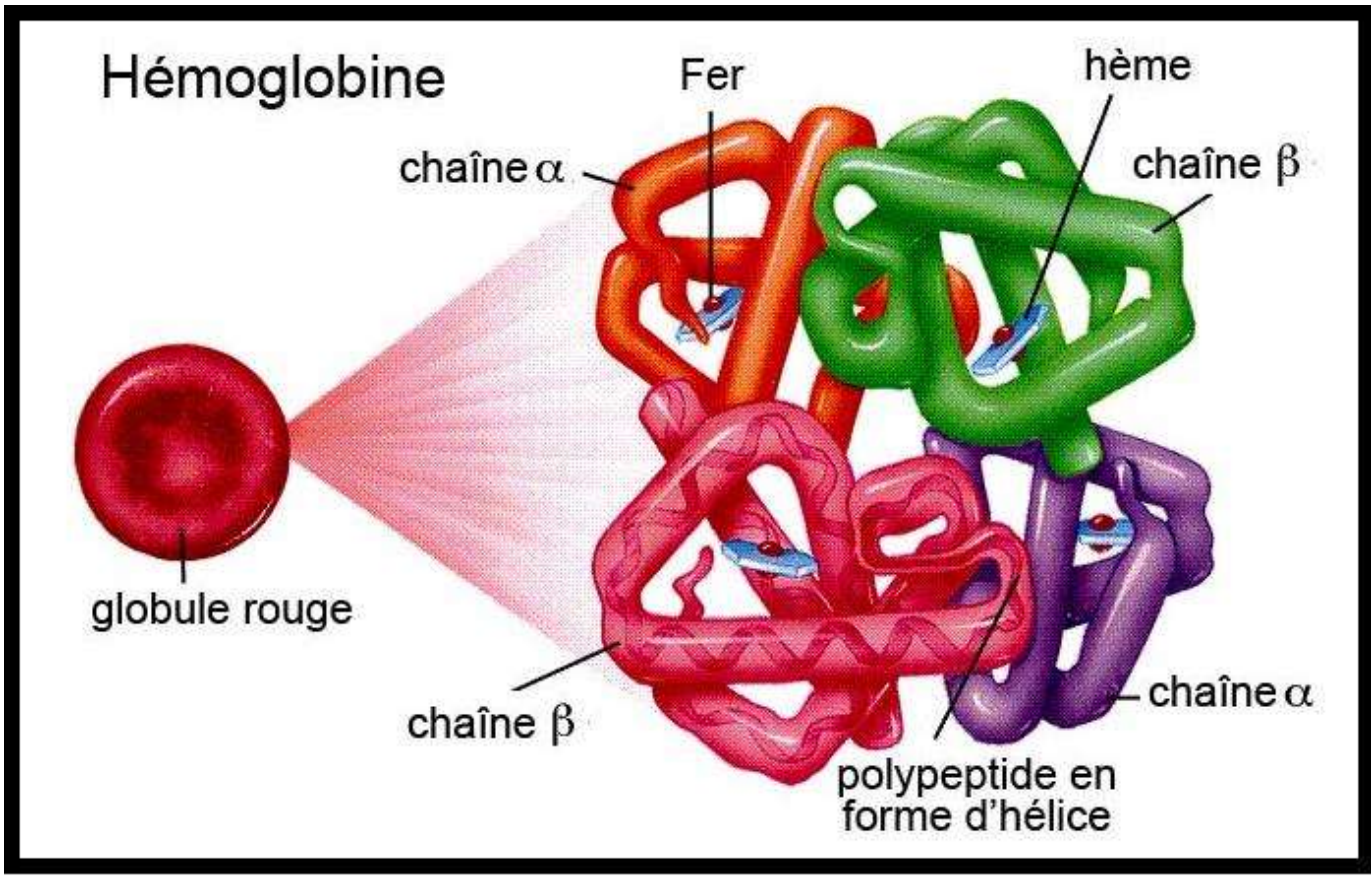
- hétéroprotéine tétramérique
- 65 000 Dalton
- 04 chaînes identiques 2 à 2 : α et β
- chaque chaîne est liée à un groupement héminique

1.Structure de l'Heme :

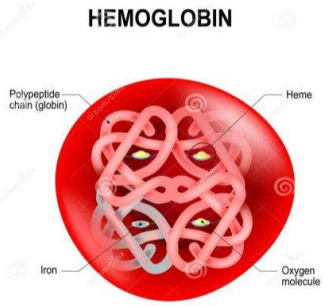
- noyau tétra pyrrolique avec un atome fer bivalent (Fe^{2+}) central lié :
- aux 04 azotes pyrrolique
- 1 liaison réversible avec O
- 1 liaison avec l'histidine de l'hélice F
- 1 liaison avec l'histidine de l'hélice E

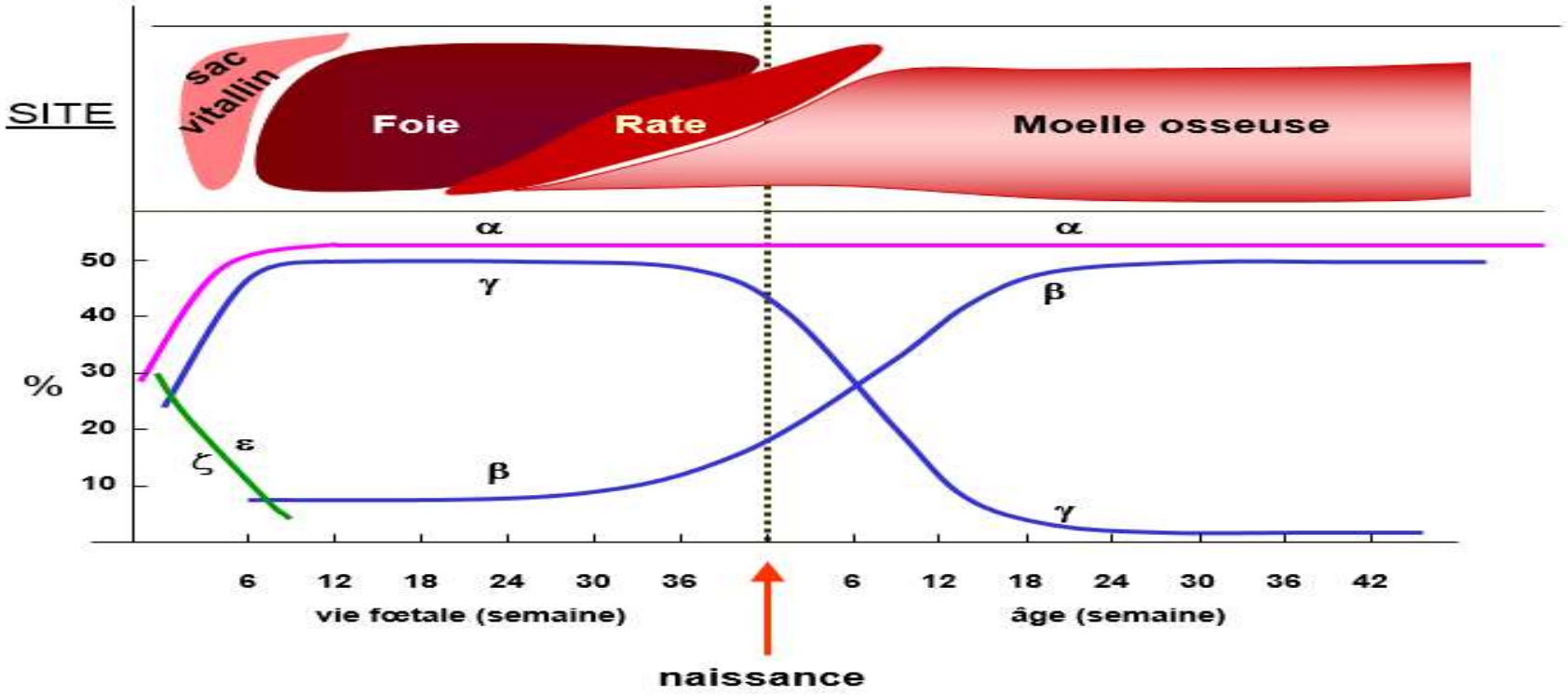
2.Structure Globine :

- caractérisée par l'enchaînement polypeptidique d'acide aminés
- formée par 04 chaînes polypeptidique toujours 2α et 2β



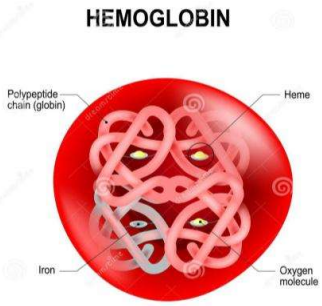
Ontogénèse





Evolution ontogénique des diverses chaînes de globine

Formules moléculaires de l'HB humaine:

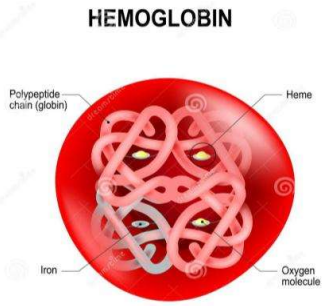


		ADULTE	NOUVEAU-NE
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	97 %	15 – 30 %
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	2 – 3 %	Traces
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1 %	70 – 85 %

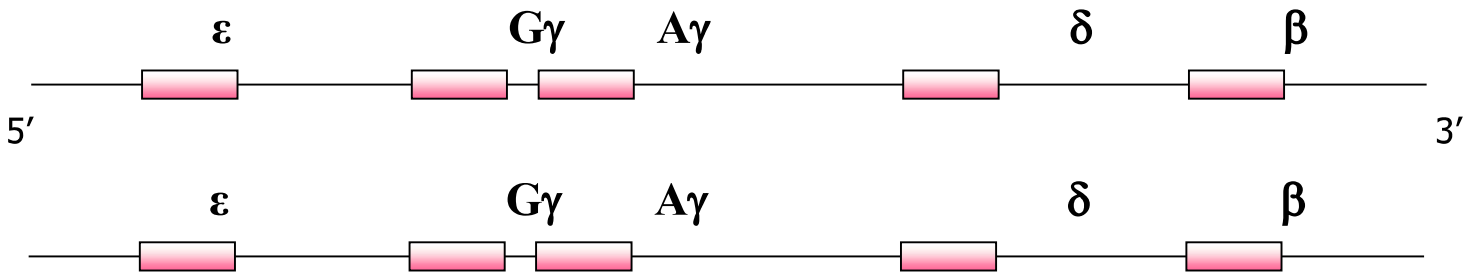
HEMOGLOBINES EMBRYONNAIRES

- **Hb GOWER 1** $\zeta_2\varepsilon_2$
- **Hb GOWER 2** $\alpha_2\varepsilon_2$
- **Hb PORTLAND** $\zeta_2\gamma_2$

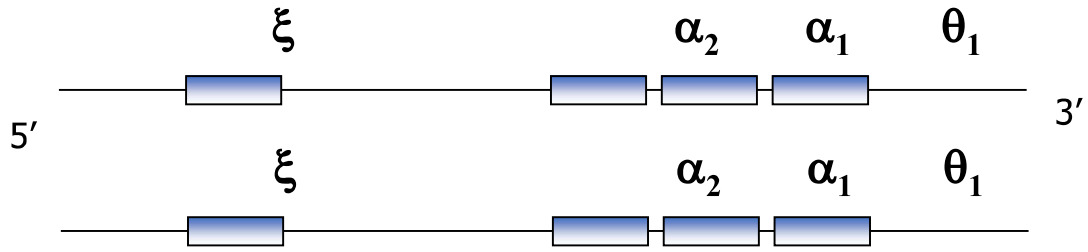
Organisation des gènes de globine



Chromosome 11



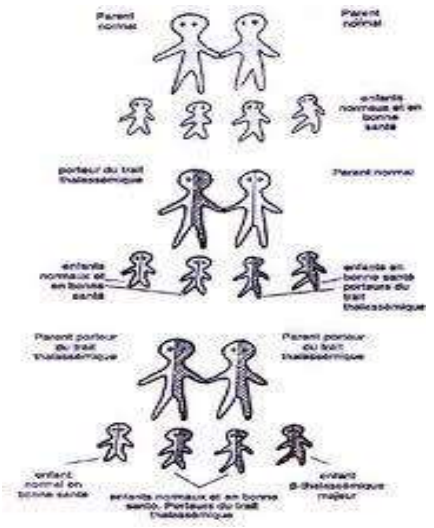
Chromosome 16



β THALASSEMIE

1. Définition

- C'est une AHC transmise selon le mode **autosomique récessive** et définit par l'absence ou diminution de la synthèse de la chaîne β de l'HbA.



2. Physiopathologie

1) Dans la β thalassémie homozygote B°B°/B°B°

B+B+/B+B+

- Absence ou diminution de la synthèse de la chaîne β ⟶ Augmentation de la synthèse des chaînes α ⟶ précipitation des G.R dans la moelle :

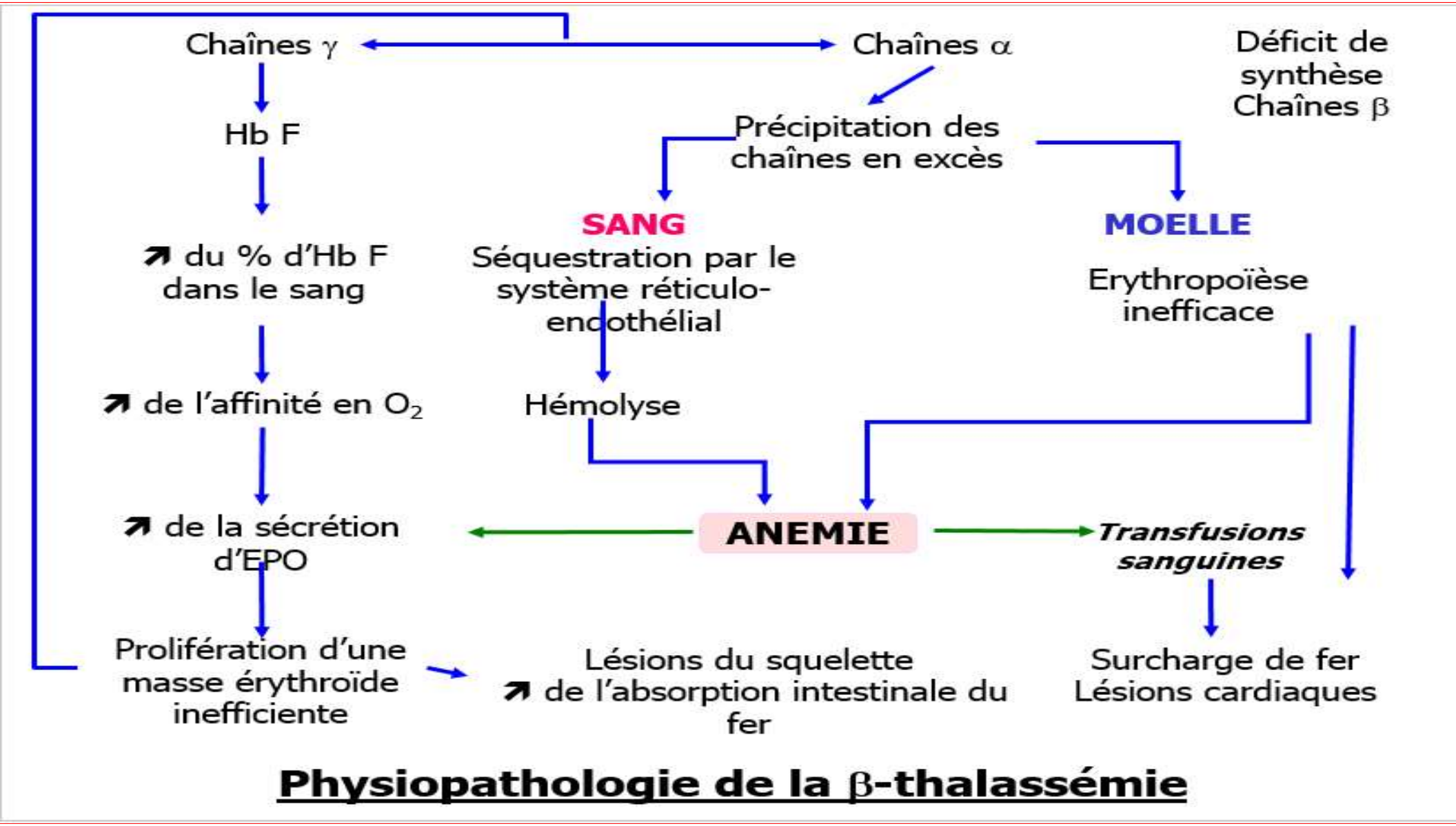
  ⟶ **Érythropoïèse inefficace au niveau de la moelle**

  ⟶ **Hémolyse au niveau périphérique ⟶ Anémie**

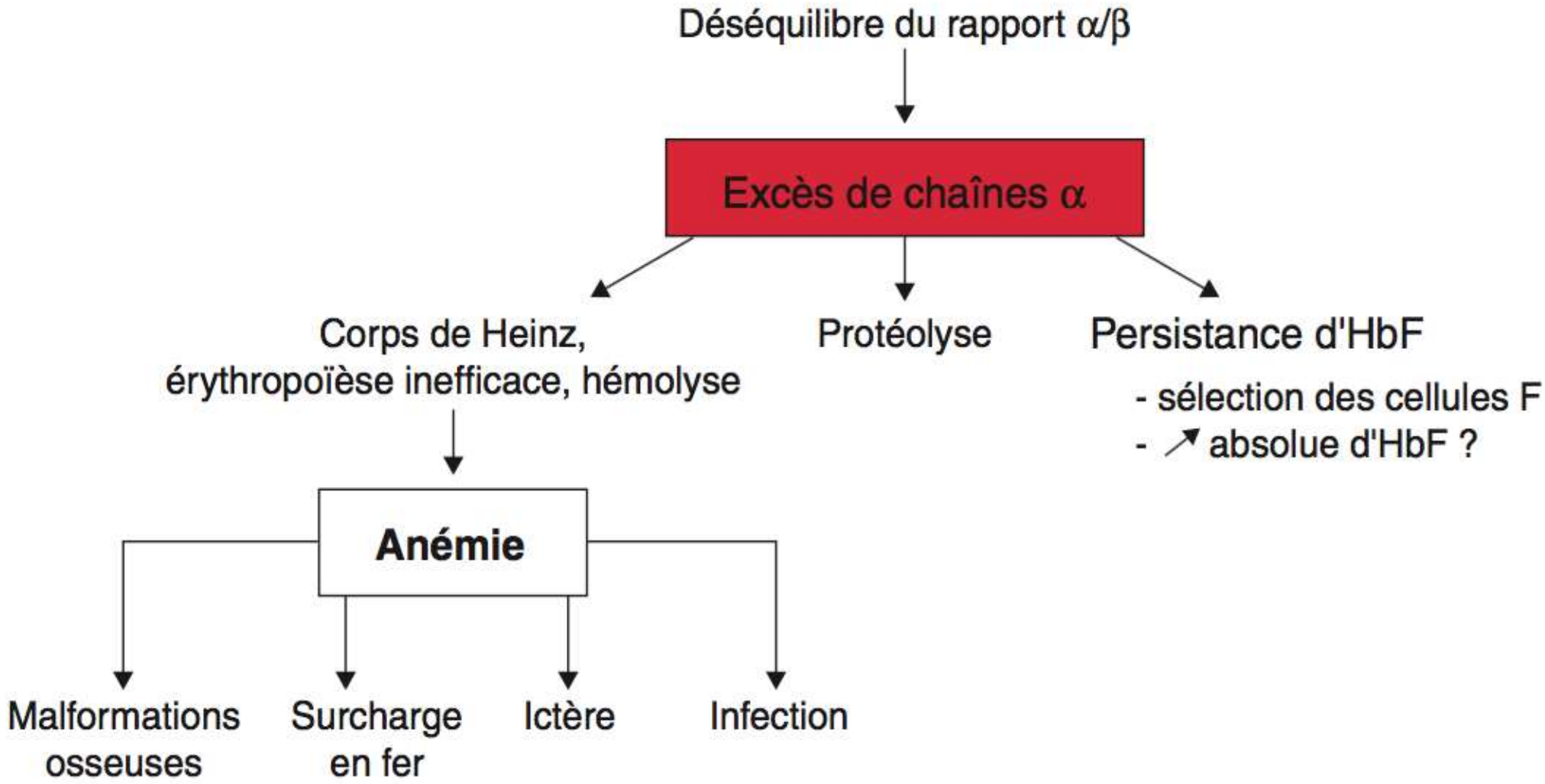
- De ce mécanisme il en résulte une :
  - **Hyperplasie érythroblastique**
  - **Hyperplasie au niveau des os plats** responsable de déformations squelettiques
  - **Érythropoïèse extra médullaire** responsable d'hépato et splénomégalie
  - **Surcharge en fer** qui est aggravée par l'hyperabsorption digestive

2) Dans la β thalassémie hétérozygote A/B° (forme peu symptomatique)

- Augmentation de la synthèse des chaînes α → Augmentation de la production de l'Hb A2



Physiopathologie de la β-thalassémie

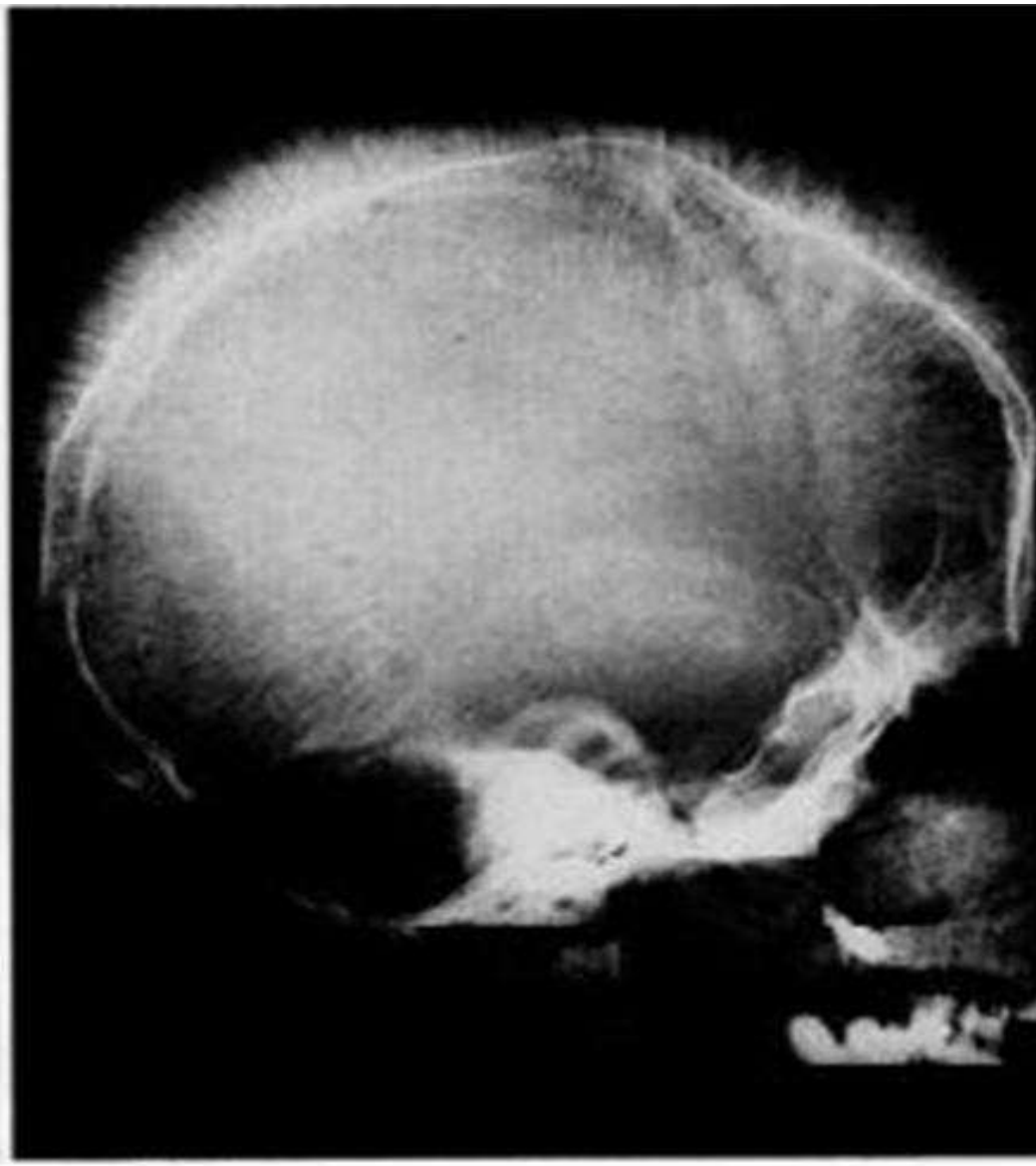

Déséquilibre du rapport α/β
Excès de chaînes α
Corps de Heinz,
érythropoïèse inefficace, hémolyse
Protéolyse
Persistance d'HbF
- sélection des cellules F
- ↗ absolue d'HbF ?
Anémie
Malformations osseuses
Surcharge en fer
Ictère
Infection

3. Diagnostic

β Thalassémie Homozygote majeur « Maladie de Cooley »

Signes cliniques apparaissent après quelque mois de vie chez le nourrisson

- Pâleur constante associée parfois a un ictère
- Hépatosplénomégalie se développe progressivement
- L'hyperplasie des os de la face confère à l'enfant un aspect disgracieux **« aspect mongoloïde » :**
  - Les régions molaires sont élargies
  - La base du nez est aplatit
  - Hypertélorisme (élargissement de la distance entre les 2 yeux)
  - Protrusion du maxillaire supérieur
- Retard staturo-pondéral est net
- Le développement psychomoteur est normal
- La radio du crâne montre une image pathognomonique en ***poil de brosse***



Signes biologiques

Hémogramme:

- **Anémie sévère < 7g Hypochrome Microcytaire Régénérative**
- Hyperleucocytose modérée
- Plaquettes normales

FSP Anysopoikilocytose (toutes les anomalies sont possibles)

Myélogramme moelle riche avec hyperplasie érythroblastique

Bilan d'hémolyse

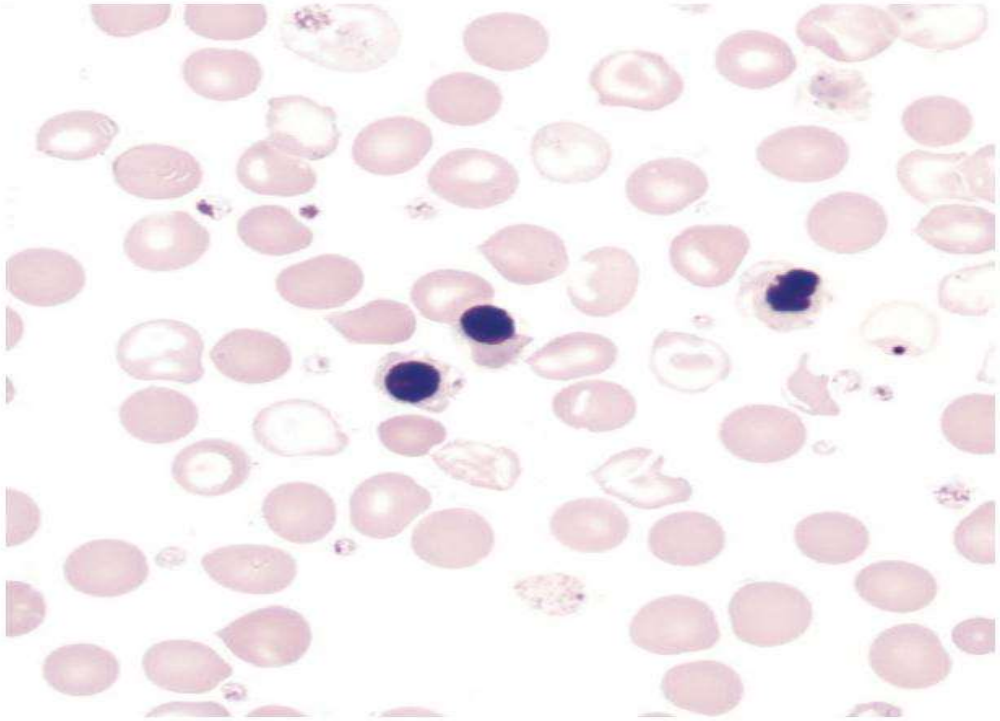
- Taux de bilirubine libre ≥ 10mg/l
- LDH et fer sérique augmentés

Electrophorèse de l'Hb

- HbA=0
- HbA2= N ou augmentée
- HbF= 99% (majoritaire)

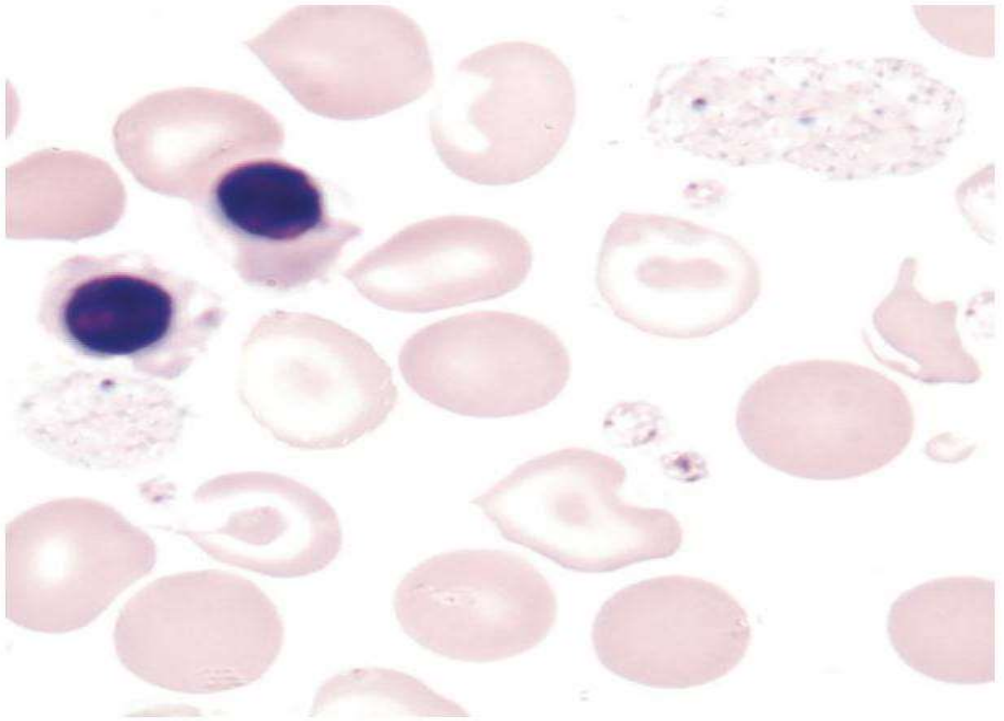
β-THALASSEMIA MAJOR

$\beta^{o}\beta^{o}$ $\beta^{+}\beta^{+}$ $\beta^{o}\beta^{+}$ $\delta\beta^{Lepore}/\delta\beta^{Lepore}$



A

FIGURE 13–3A β-Thalassemia major (PB ×500).



B

FIGURE 13–3B β-Thalassemia major (PB ×1000).

Peripheral Blood: Marked variation in size and shape, numerous nucleated erythrocytes, microcytes, hypochromia, target cells, basophilic stippling, tear drop cells, schistocytes, polychromasia

Formes cliniques

- **B-thalassémie homozygote:**
  - Forme majeur (maladie de Cooley) (forme sus décrite)
  - Forme intermédiaire (TS ponctuelle)

- **B-thalassémie hétérozygote:**
  - Sujet asymptomatique
  - NFS: pseudo-polyglobulie microcytaire (GR>6 millions)
  - eHB: HBA2 > 3,5%, HbF légèrement élevée

Evolution Spontanée se fait vers l'aggravation

1. Hyper hémolyse chronique

- Aggrave l'anémie et la splénomégalie
- Favorise l'infection
- A l'origine de lithiase biliaire et ulcère de jambe

2. Hyperactivité médullaire

- A l'origine d'une expansion extra médullaire d'où la formation d'une tumeur érythroblastique au niveau thoracique et paravertébrale.

3. Surcharge en fer

1. Complications cardiaques à type d'***insuffisance cardiaque congestive*** du au dépôt de fer dans les cellules myocardiques.
2. Complications hépatiques par dépôt de fer dans les cellules de Kupffer → ***cirrhose***
3. Complications endocriniennes par dépôt de fer dans

- Le pancréas → ***Diabète***
- La thyroïde → ***Dysthyroïdie***

4. Traitement

a. But lutter contre l'anémie et ces conséquences

b. Moyens

1. Transfusion + Chélateur du fer

Transfusion

- Toutes les **3 à 4 semaines** par des culots globulaires déleucocytés déplaquettés permettant de maintenir le taux de l'Hb entre **9** et **11g**.
- Ces transfusion exposent à des halots d'immunisations et à des complications infectieuses virales : Hépatite B et C et l'HIV.

Chélateur du fer DESFERAL à partir d'une ***ferritinémie > 100µg/dl***

2. Splénectomie

indication

- Rate importante gênant le malade
- Inefficacité fonctionnelle
- Hypersplénisme (pancytopénie)
-

3. Greffe de moelle allo génique seul moyen pour obtenir la guérison

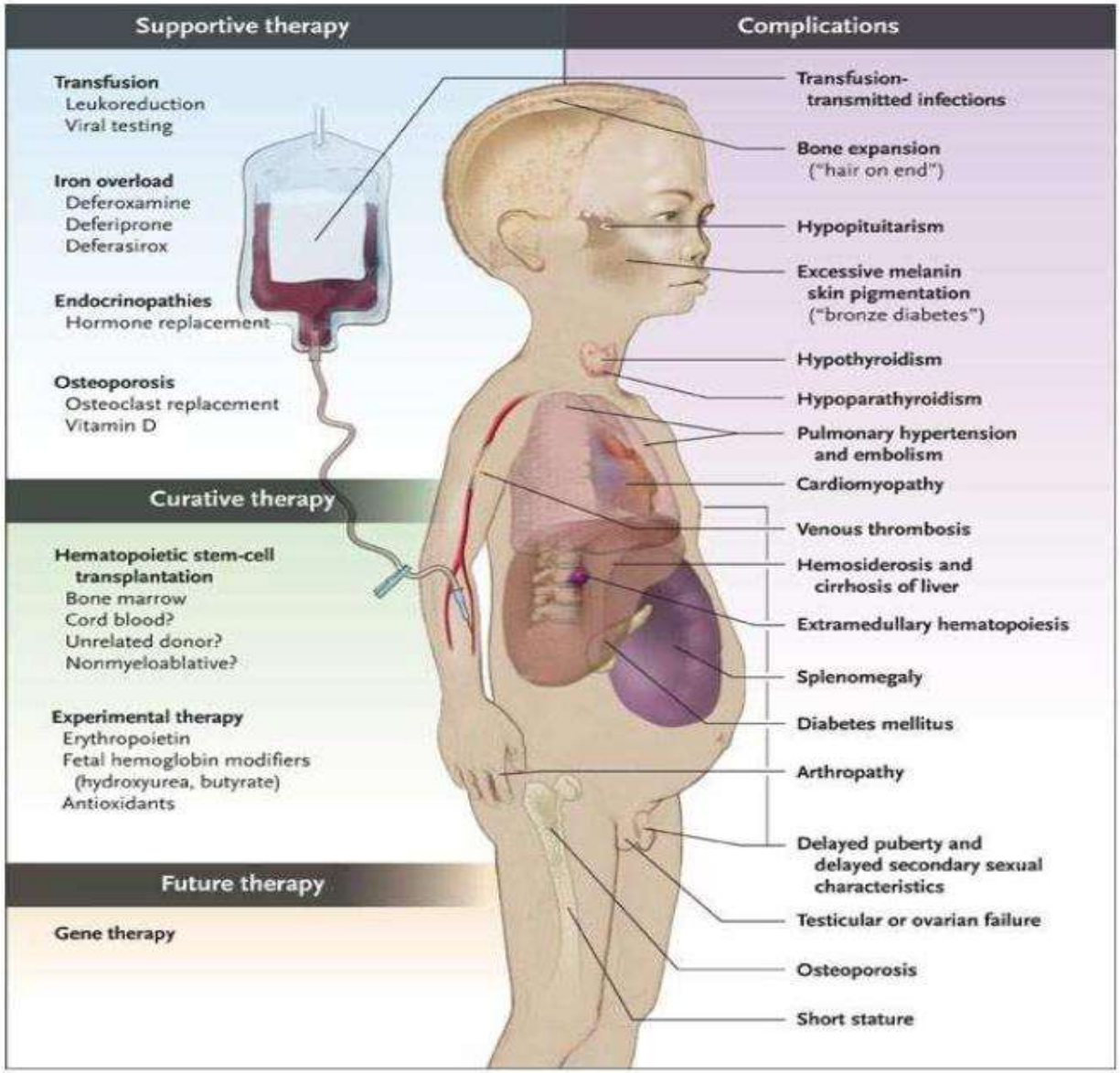
4. Thérapie génique « perspective d'avenir »

5. Prévention

- Par un dg prénatal
- Information des familles à risque
- Dépistage des hétérozygote et leurs information sur le risque d'avoir des enfants homozygotes (si les 2 parents sont hétérozygote)

B thalassémie

- **Complication**
- **Traitement**



Rund & Rachmilewitz NEJM 353;11 1135

α THALASSEMIE

1. Définition Elle est caractérisée par la diminution de la synthèse des chaînes α de l'Hb.

2. Classification selon le nombre de gènes α délaités

- **Délétion d'1 gène** ⟶ α+ thalassémie hétérozygote (-α / αα) : asymptomatique
- **Délétion de 2 gènes** ⟶ α° thalassémie hétérozygote (cis --/ αα) : asymptomatique
  ⟶ α+ thalassémie homozygote (trans -α / -α) : asymptomatique
- **Délétion de 3 gènes** ⟶ Hémoglobinose H (-- / -α) : asymptomatique
-
- **Délétion de 4 gènes** ⟶ α° thalassémie homozygote = Hydrops-foetalis (-- / --) : Forme létale après quelque heures l'enfant meurt

3. Diagnostic tableau clinique similaire a une β thalassémie hétérozygote (intermédiaire)

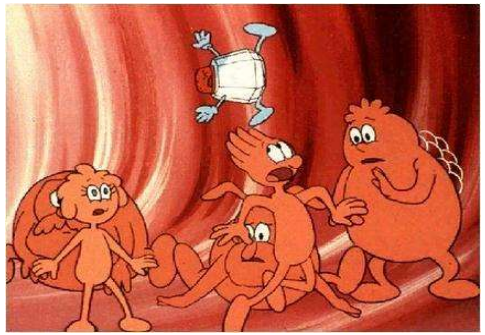
ANOMALIES DE STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE

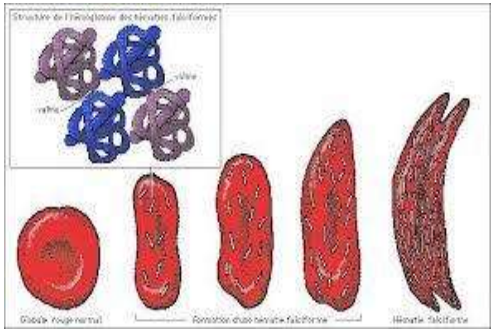
« Drépanocytose = Hémoglobinose S »

1. Définition

- C'est une maladie génétique de **transmission autosomique récessive** de l'Hb due a la mutation du 6éme codant de la chaîne β de l'Hb: «c'est l'acide glutamique qui est remplacé par la valine».

Physiopath





Valine hydrophobe a l'état désoxygéné

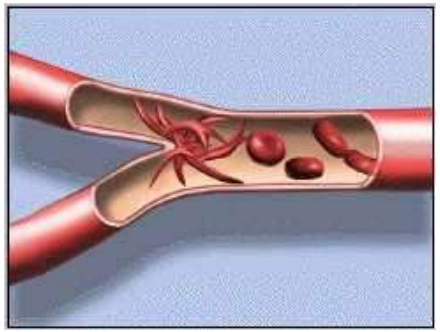
→ Liaison avc les autres globine

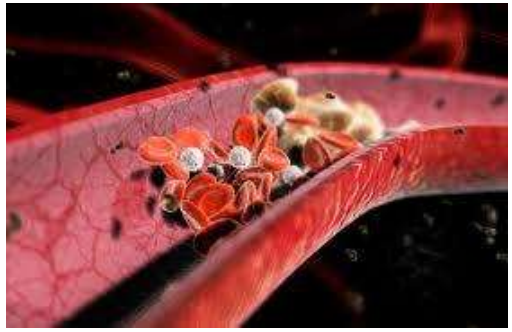
↓

Polymérisation
Gelification
Modif. configuration spatiale Hb
Gelification
Falciformation → hémolyse

↓

Rigidité GR = vaso occlusion





→ Micro infarctus

↓

douleur

autosplénectomie

Dans un meme GR ,Hb F inhibe la polymerisation de l'Hb S

2. Diagnostic

- **1. Drépanocytose Homozygote (S / S)** apparaît entre 6 mois et 1an

a. Signes cliniques

1) A l'état de base

- **Anémie hémolytique chronique.**
- **Splénomégalie** est constituée dés le 1er mois de la vie, persiste quelques années pour disparaître ensuite par **auto splénectomie** par infarcissement ischémique: **Asplénie.**
- **Pas de retard staturo-pondéral.**

2) Au stade de complications aigues

- **Crises douloureuses :** correspondant a des accidents ischémiques souvent spontanée parfois déclanchées à l'occasion d'efforts, de stress et de froid ; fréquente entre 5 et 20 ans touchant les membres ; le thorax et le rachis.
- **Infections :** surtout pneumopathies, méningites, ostéomyélites et septicémies.

3) Au stade de complications chroniques observées chez l'adulte

- Ulcère de jambe
- Lithiase vésiculaire
- Nécrose osseuse des hanches et des épaules
- Rétinopathie
- Insuffisance rénale par nécrose papillaire

Tableau clinique en fonction de l'age :

- **6-18 mois** : PCM, ictère, SPM
  complications : infections récurrentes
  syd main-pied
  Dl abdominales
  Syndrome thoracique aigu : fatal

- **3-15 ans** PCM, ictère , (SPM jusq 6 ans)
  complication : CVO : Dl oss, abdo, priapisme, hématurie
  infections : urinaires, méningite
  crises hémolytiques , crise aplastique

- **>15 ans** : PCM, Ictere
  complications: infection
  LV
  complications dégénératives :
  --- necrose aseptique des tete Fémorale
  ----atteite rénale
  -----ulcère de jambe
  -----rétinopathie

- **b. Signes Biologiques**

1) hémogramme: Anémie entre 7 et 9g Normochrome Normocytaire Régénérative

2) FSP

- GR en faucille appelé **Drépanocytose**
- Hyperleucocytose à polynucléose neutrophiles

3) Test de falciformation « Test d'Emmel »

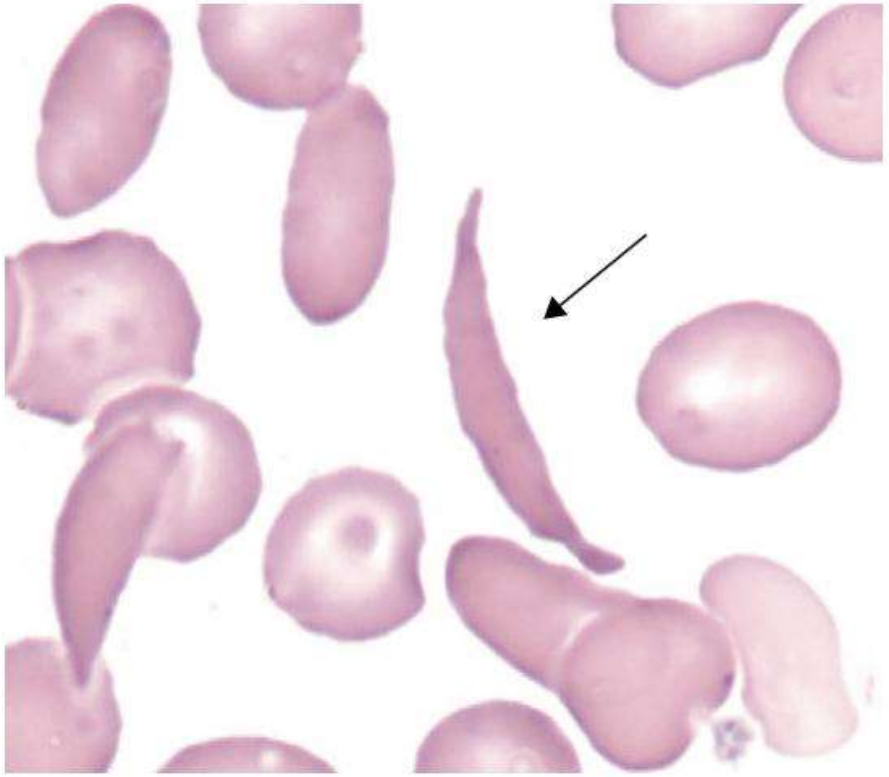
- Provoque les drépanocytose (faucille) in vitro et confirme la maladie.

4) Electrophorèse de l'Hb

- HbA = absente
- HbA2= N
- Hb S/S= 75 – 90% (majoritaire remplace le A)

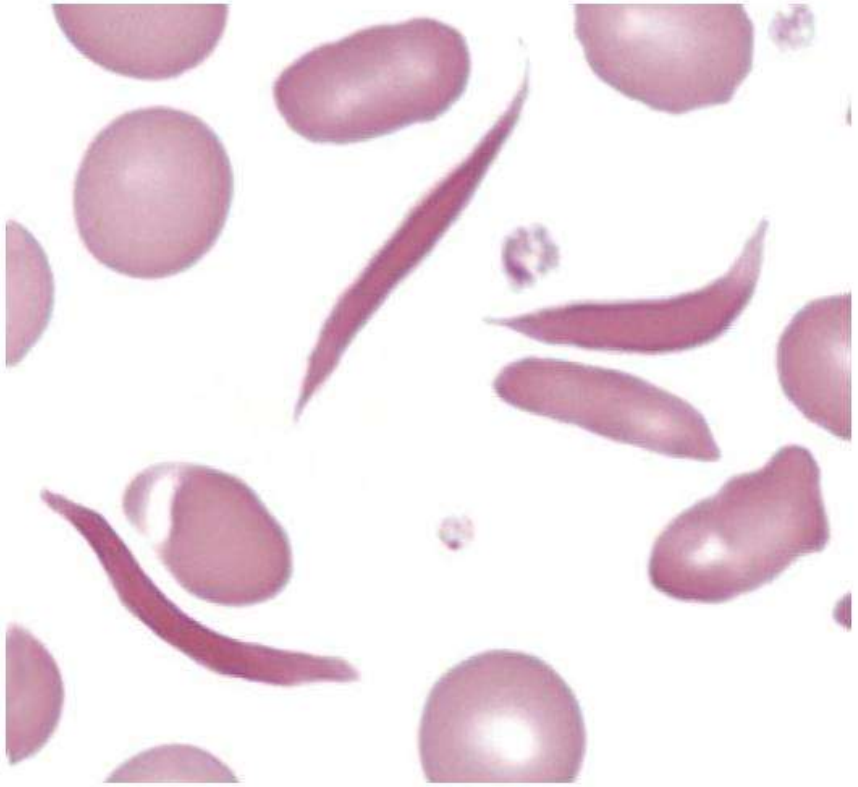
SICKLE CELL

Drepanocyte



A

FIGURE 11–6A Sickle cells.



B

FIGURE 11–6B Sickle cells.

2. Drépanocytose Hétérozygote (A / S)

a. **Signes cliniques** généralement asymptomatique mais parfois en cas d'hypoxie sévère peut donner des infarctus splénique.

b. **Signes Biologiques**

- **1) FNS** normale
- **2) Electrophorèse de l'Hb**
- HbA=50 – 60%
- HbA2= 2 – 4%
- HbS= 40 – 45%
- HbF= à l'état de trace

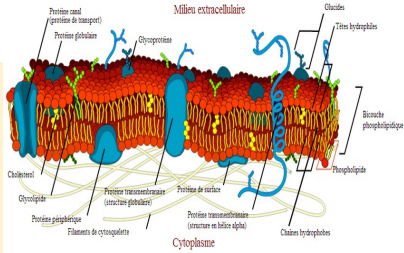
3. Traitement

Mesures générales éviter toute cause d'hypoxie (ex : baignade en eau froide)

Moyens

- **Transfusion** d'un culot globulaire phénotypé.
- **Acide folique** 1cp/j les 10 premiers jours du mois à vie.
- **Antibiothérapie préventive**: PéniG 1Million/J à vie.
- **Vaccination** antihépatitique, antiméningocoque et antihémophilus.
- **Echanges transfusionels**

Anémie hémolytique d'origine membranaire

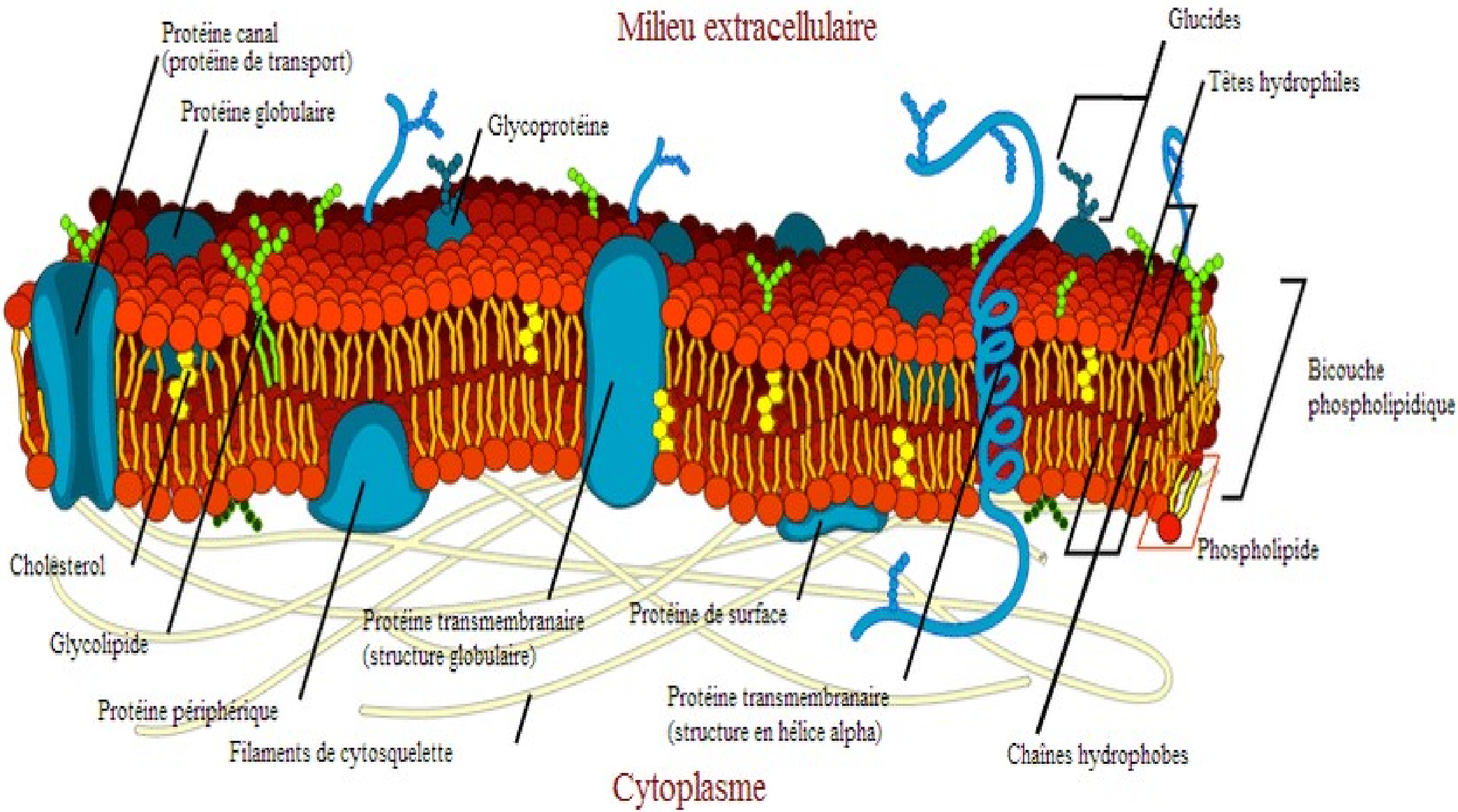


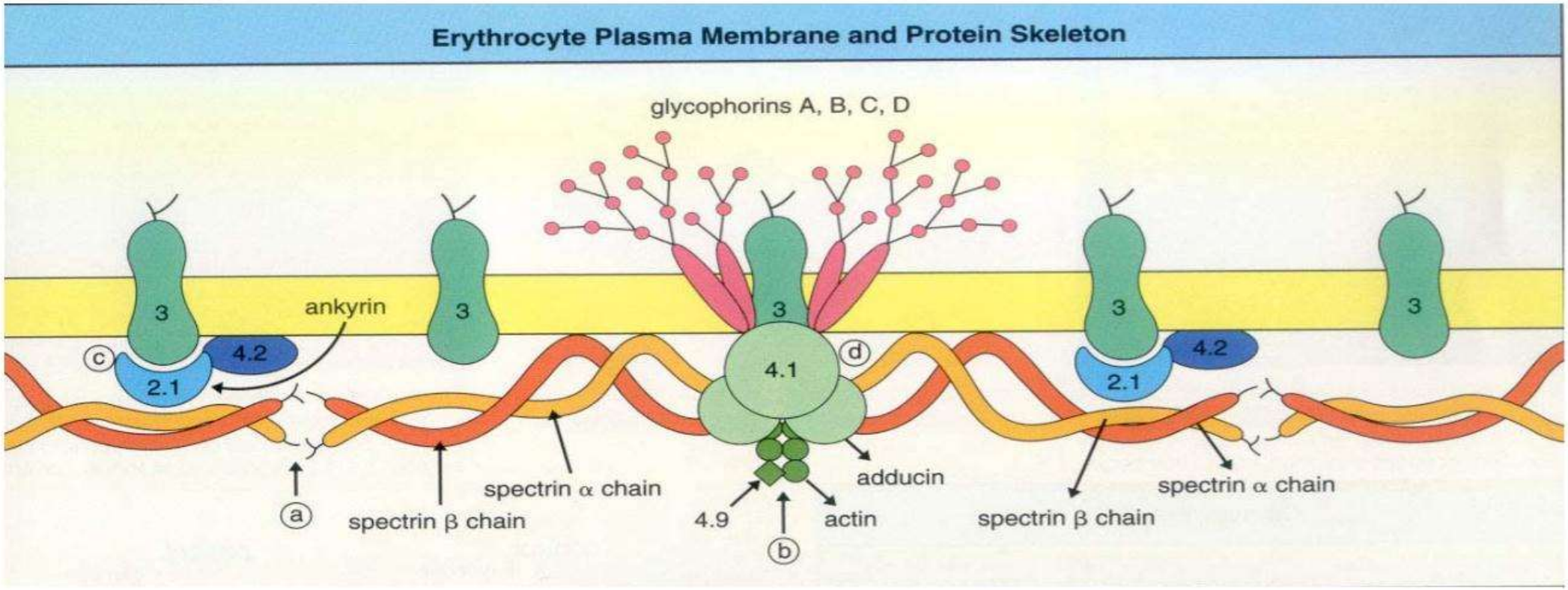
Physiopathologie:

- liées à des mutations de gènes codant des **protéines membranaires du GR**
- Ces mutations entraînent **une perte de la forme discocytaire** (biconcave) normale du GR avec passage à une sphère
- Les sphérocytes sont sélectivement captés et **détruits par la rate**

Reconnues habituellement sur l'aspect des cellules sur le frottis sanguin.

- On distingue:
  - **Sphérocytose héréditaire (SH) = MSH**
  - Elliptocytose héréditaire (EH) et pyropoïkilocytose héréditaire (PPH)
  - Stomatocytose héréditaire (StH)= maladies héréditaires de la perméabilité aux cations.


Milieu extracellulaire
Protéine canal
(protéine de transport)
Protéine globulaire
Glycoprotéine
Glucides
Têtes hydrophiles
Bicouche
phospholipidique
Phospholipide
Cholésterol
Glycolipide
Protéine périphérique
Filaments de cytosquelette
Protéine transmembranaire
(structure globulaire)
Protéine de surface
Protéine transmembranaire
(structure en hélice alpha)
Chaînes hydrophobes
Cytoplasme

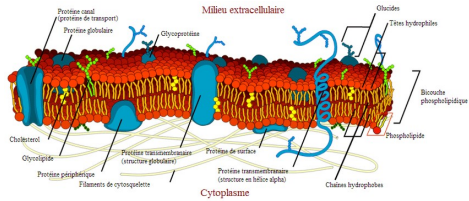


La Membrane érythrocytaire: Désigne la bicouche phospholipidique contenant:

- Les *protéines transmembranaires* (**bande 3**, **glycophorines**)
- Le *squelette érythrocytaire*, assemblage de protéines entrelacées en mailles régulières et tapissant la face interne de la bicouche (**spectrine, actine, ankyrine, protéine 4.1, protéine 4.2**).

Les protéines du cytosquelette interagissent avec la couche lipidique et les protéines transmembranaires pour donner à la membrane cellulaire sa force et son intégrités>>>performances mécaniques des GR

La sphérocytose héréditaire (SH)



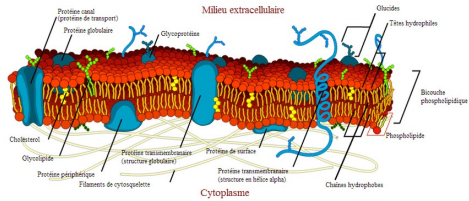
Caractéristiques:

- Présence de **GR sphériques**
- **Perte d'un fragment membranaire** responsable de la diminution de la surface du GR
- **Rapport surface/volume GR diminué**

Epidémiologie:

- Incidence: 1/1000 à 1/4000 naissances
- **Transmission Autosomale Dominante (TAD)**
- Dans 20% des cas, l'absence d'ATCD familial suggère une mutation de novo ou Autosomale Récessive

La sphérocytose héréditaire (SH)

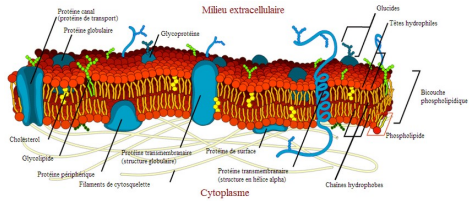


Signes cliniques: ***triade caractéristique***

- **Anémie** (formes néonatales possibles)
  - En général **modérée**, parfois absente, (Hl compensée par l'augmentation de la production médullaire) parfois sévère.
  - Épisodes **d'hypoplasie érythroblastique** provoqués par les infections (**parvovirus B19**), la grossesse, la chirurgie

- **Hémolyse**
  - **Splénomégalie** habituelle, augmente lors de l'accentuation de l'HL, au cours des états infectieux
  - **Ictère** variable. La production de pigments biliaires favorise la formation de calculs vésiculaires

La sphérocytose héréditaire (SH)



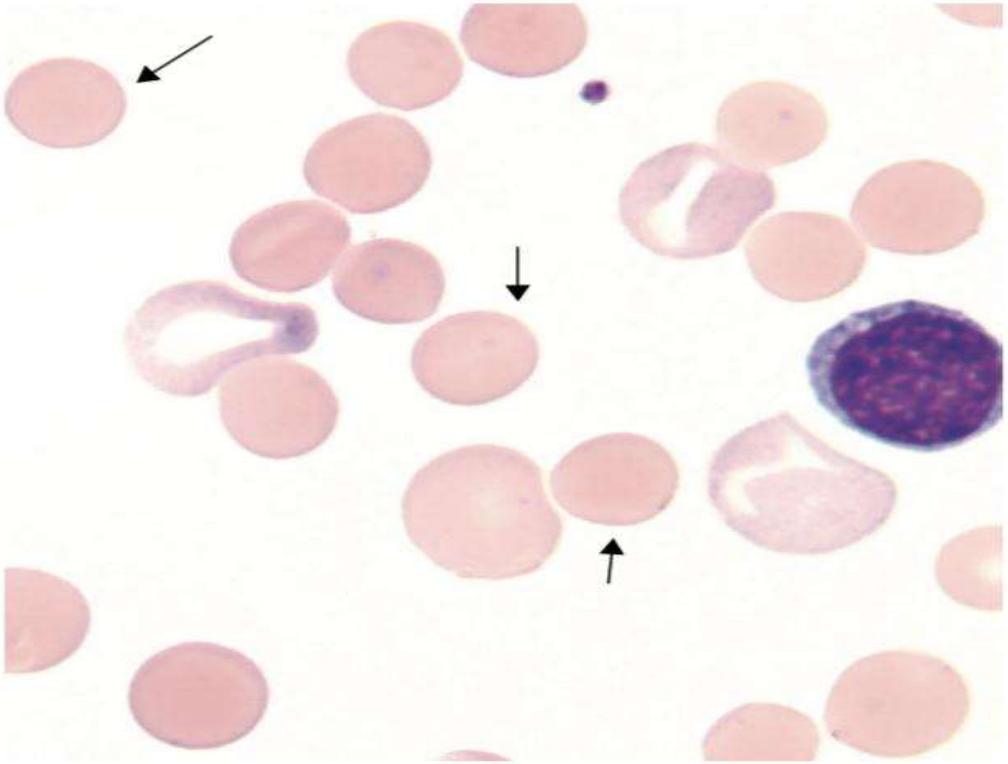
Signes biologiques caractéristiques de la SH

- **Sphérocytes**= GR petit et dense sur le frottis sanguin (% sphérocytes de 5 à 40%)
- VGM normal ou diminué (microsphérocytose), CCHM élevé (GR dense)
- Fragilité mécanique (rarement mesurée)
- Epreuve de l'autohémolyse spontanée à 37°C (après 48H d'incubation stérile); corrigée par le glucose

- **Résistance diminuée aux solutions hypotoniques**
  - Présente dans 80% cas
  - Peut être mesurée dans un ektacytomètre en gradient d'osmolarité

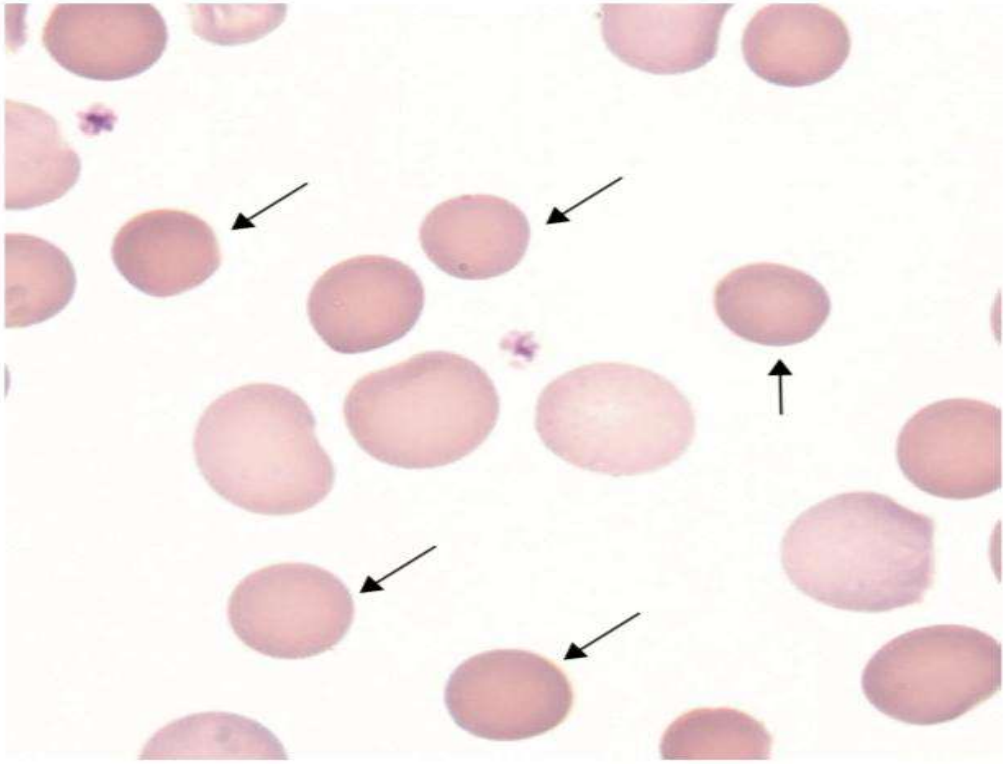
- **Déformabilité diminuée (ektacytomètre)**
  - Courbe des index de déformabilité de la SH
  - Meilleure méthode de diagnostic, spécifique et sensible

SPHEROCYTE



A

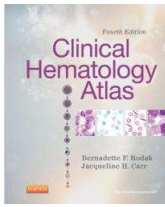
FIGURE 11–4A Spherocytes.



B

FIGURE 11–4B Spherocytes.

COLOR: Darker than surrounding red blood cells
SHAPE: Round; no central pallor zone
Associated with: Hereditary spherocytosis, some hemolytic anemias, transfused cells, severe burns



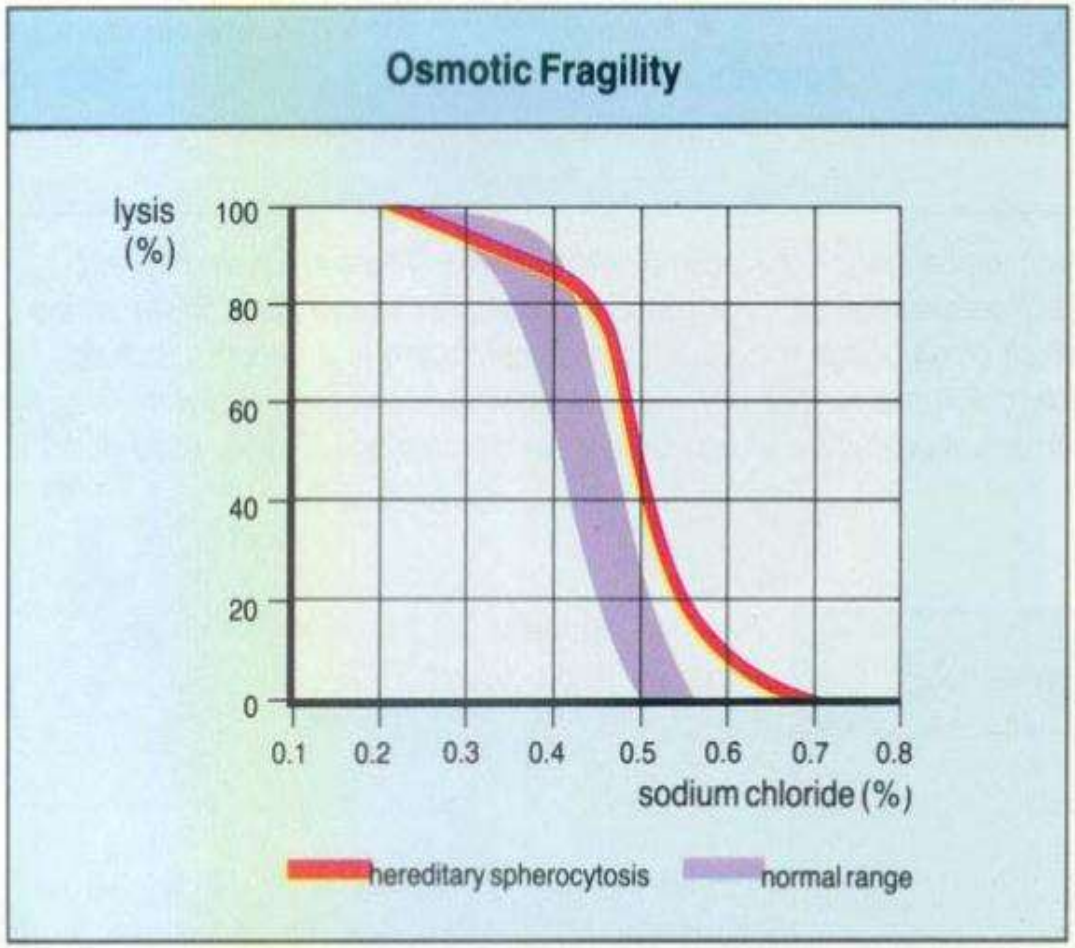


Fig. 4.17 Osmotic fragility test: graph comparing red cell lysis in severe hereditary spherocytosis and in normal blood. The curve is shifted to the right of the normal range but a tail of osmotically resistant cells (reticulocytes) is present.

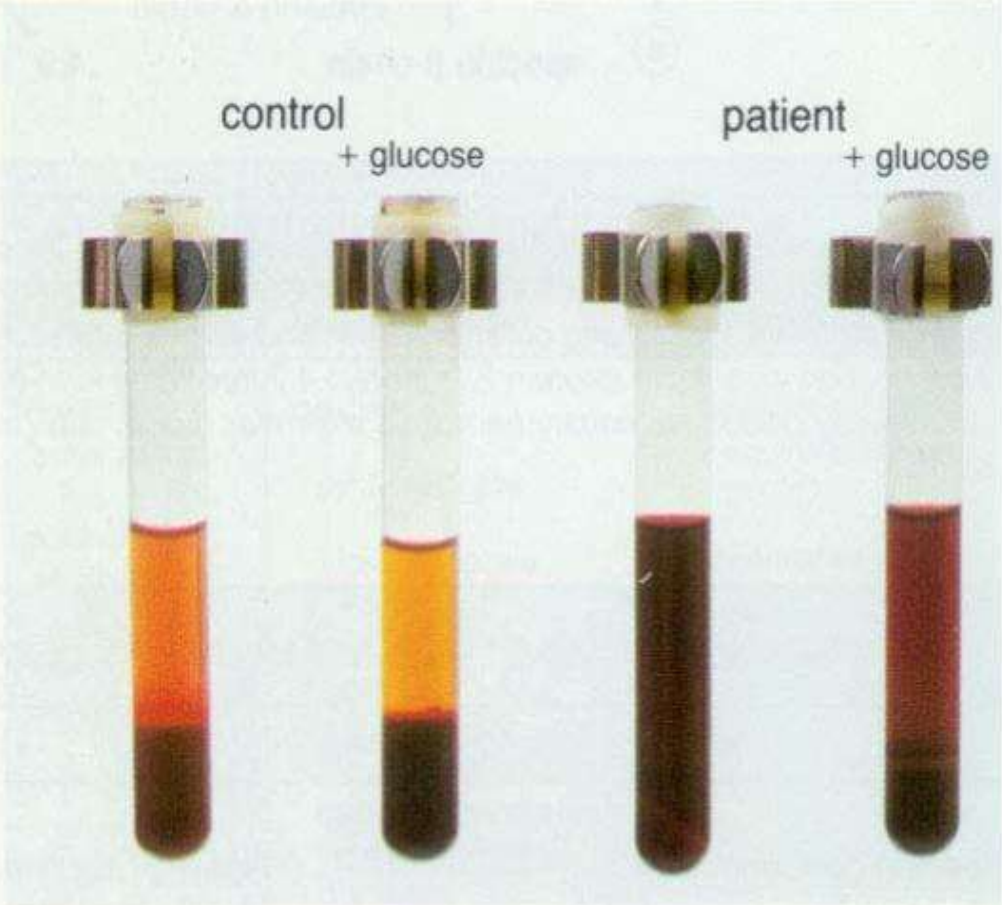
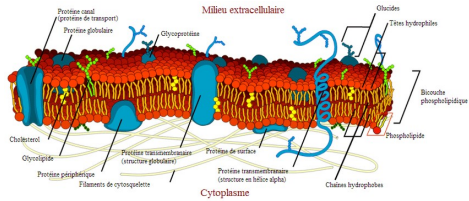


Fig. 4.18 Autohaemolysis test: red cells are incubated in saline at 37°C for 48 hours with and without additional glucose and the am of lysis determined. Autohaemolysis, particularly in the absence o energy supply (glucose), is markedly increased in hereditary spherocytosis.

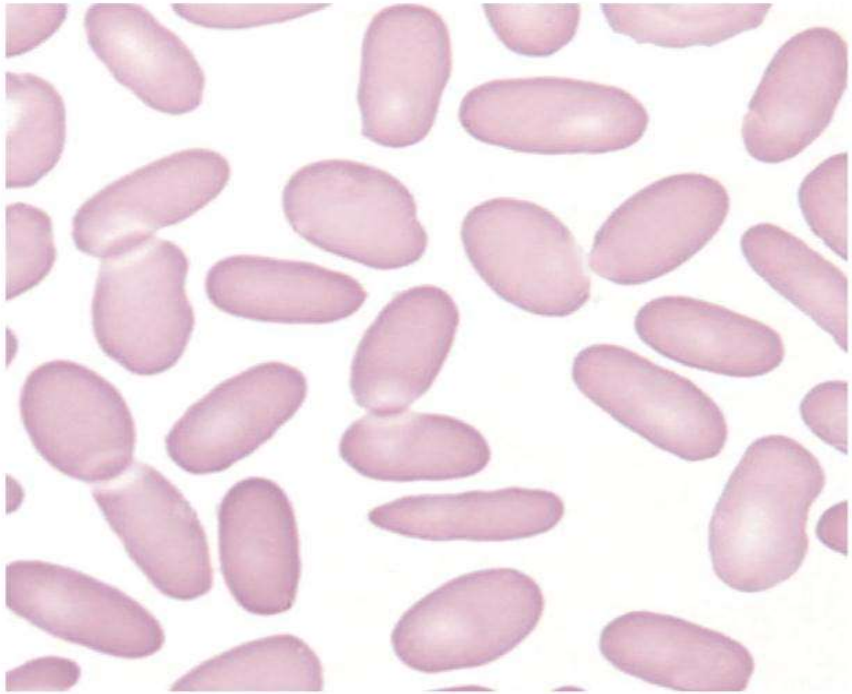
La sphérocytose héréditaire (SH)



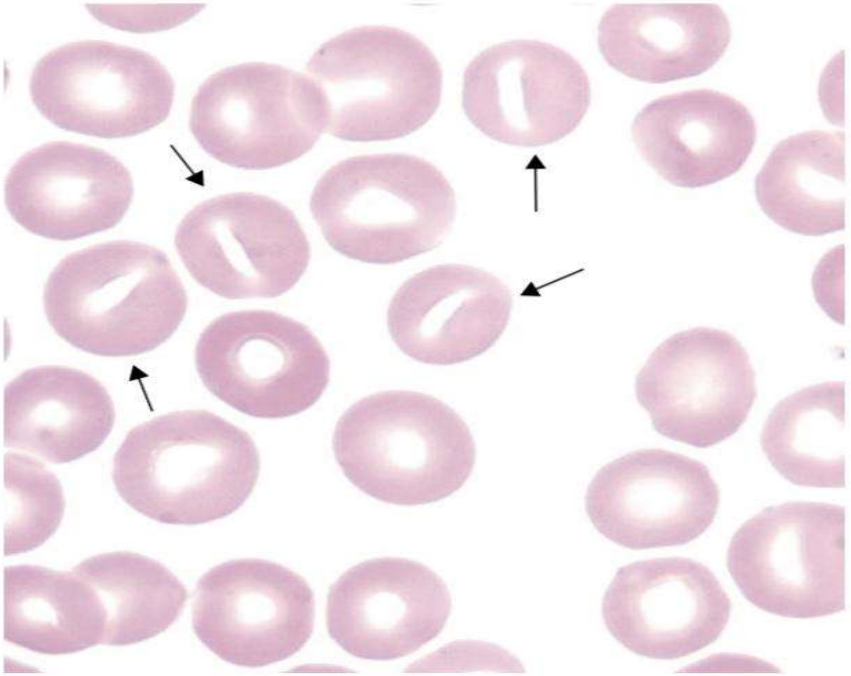
Traitement:

- **Transfusions à la demande** (en fonction de la tolérance clinique)
- **Acide folique** en cas d'hémolyse importante (Zanitra® 5 mg, 5 jours/S)
- **Splénectomie:**
    - corrige l'anémie alors que l'anomalie des GR persiste avec ses conséquences morphologiques.
    - Après splénectomie, la durée de vie des GR devient quasi-normale
  - *indications:*
    - **Patients symptomatiques** (besoin de transfusions, mauvaise tolérance clinique de l'anémie avec asthénie, absentéisme scolaire...) pour éviter la formation de calculs vésiculaires et les crises d'érythroblastopénie
  - **Cholecystectomie** doit toujours être accompagnée de splénectomie pour éviter la formation de nouveaux calculs
  - Age: à retarder **après l'âge de 4 ans**
  - **Prévention des infections à germes encapsulés** par la vaccination 15 jours avant la splénectomie (antipneumo, méningo, haemophilus) et l'oracilline (50.000 à 100.000U/kg/j)

Autres anomalies de membranes



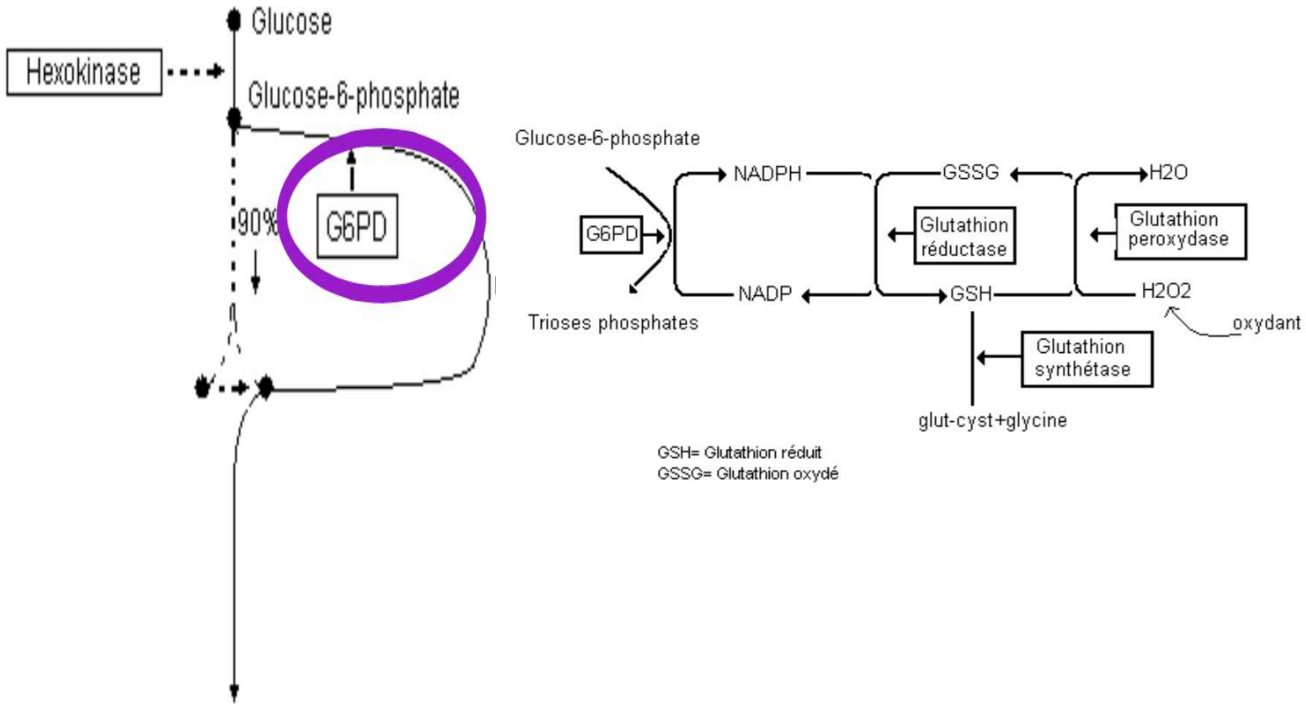
Elliptocytose



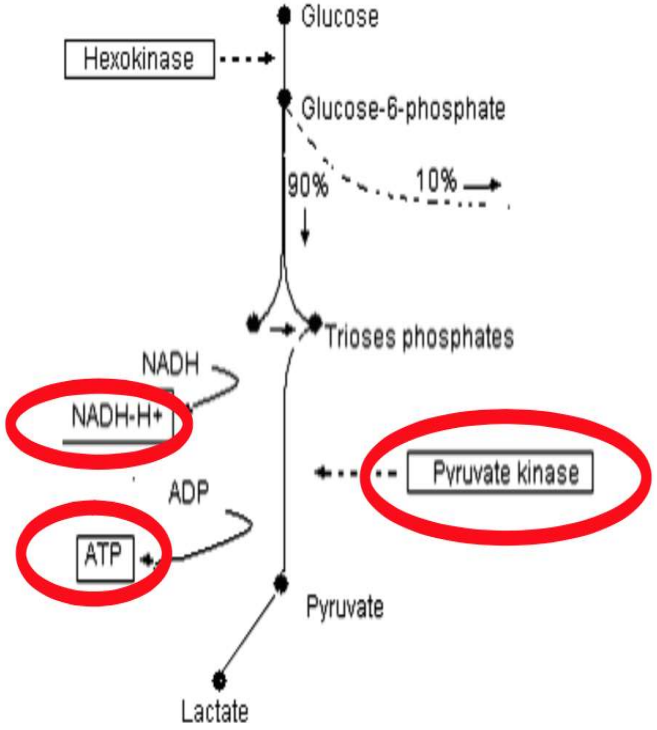
Stomatocytose

Érythro-enzymopathies

Voie des pentoses



Voie d'Embden Meyerhoff



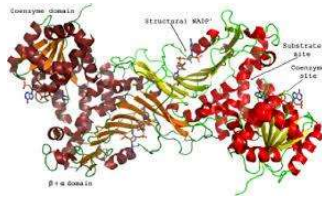
Anémies hémolytiques par déficit en G6PD

Physiopathologie:

- G6PD: première et principale enzyme de la voie des pentoses, source de régénération du NADPH, essentiel pour la prévention des dommages liés aux oxydants.

- L'exposition à un agent oxydant entraîne une crise hémolytique aiguë

- En absence d'exposition, l'hémolyse est modérée (voire absente)



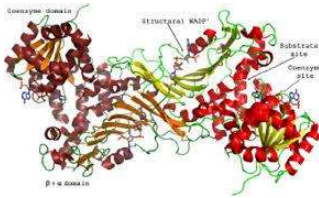
Anémies hémolytiques par déficit en G6PD

Génétique:

- G6PD: **situé sur l'X**
- Nombreux variants de l'enzyme
  - Variants Afrique noire (10% population). Activité enzymatique 5 à 10 % des valeurs normales
  - Variants méditerranéens. Activité 1% des valeurs normales

Epidémiologie:

- Enzymopathie **la plus fréquente dans le monde**
- Afrique, Asie du Sud-est, pourtour méditerranéen



Anémies hémolytiques par déficit en G6PD

Clinique:

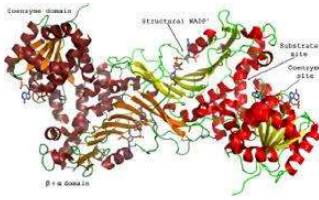
- **Sujet masculin** le plus souvent (cas féminins possibles)
- **Ictère néonatal habituel** (associé à une anémie moins importante que ne le laisserait supposer l'ictère)

Episodes d'AH aiguë

- **Déclenchés par un agent oxydant** (médicamenteux, fèves (sévères), ou lors des infections virales)
- Hémolyse apparait quelque heures à 2-3 jours après l'exposition
  - Pâleur, hémoglobinurie, ictère
  - Douleurs abdominales, et dorsales, état de choc dans les formes graves
  - Récupération en général rapide

Plus rarement AH chronique

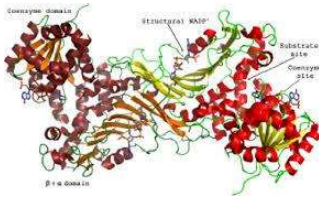
- Variant méditerranéen
- Peut être sévère et nécessiter un support transfusionnel



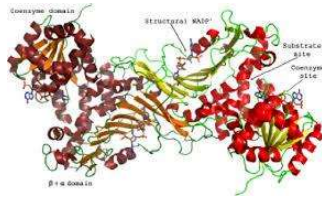
Anémies hémolytiques par déficit en G6PD

- **Hémogramme:**
  - Hémogramme normal en dehors des crises aigues et formes chroniques
  - Anémie normocytaire régénérative en cas d'hémolyse
- **Frottis**
  - Corps de Heinz (précipitation de l'Hb)
- **Dg positif:**
  - Détermination de l'activité G6PD (parfois normale en cas de réticulocytose élevée)

- **Traitement:**
  - Surtout préventif (listes pour les parents avec carte de soins et pour les médecins)
  - Transfusion
  - **Splénectomie inefficace**



Anémies hémolytiques par déficit en PK

- Déficit enzymatique du GR **le plus fréquent** en Europe
- **Transmission autosomale récessive**
- **Tableau d'hémolyse chronique** franche avec poussées (ictère et splénomégalie habituels)
- Détermination de l'activité enzymatique qui est effondrée

- **Traitement:**
  - Transfusions
  - Splénectomie si HL sévère (efficacité partielle)